

ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 575.13,3578.894

ПРИОНЫ КАК НЕКАНОНИЧЕСКИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ

© 2022 г. О. Н. Тиходеев*, **

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: tikhodeyev@mail.ru

**e-mail: o.tihodeev@spbu.ru

Поступила в редакцию 29.11.2021 г.

После доработки 27.12.2021 г.

Принята к публикации 17.01.2022 г.

Настоящий обзор посвящен разнообразию прионов (инфекционных частиц белковой природы), а также механизмам их воспроизведения. Рассмотрены различные штаммы одного и того же приона. Показано, что любой штамм приона, независимо от своей молекулярной организации и видовой принадлежности, при пассировании на изогенном гомозиготном фоне представляет собой вирусоподобный наследственный фактор. Его свойства совместно обусловлены двумя параметрами: во-первых, аминокислотной последовательностью прионного белка, которая детерминирована нуклеотидной последовательностью соответствующего гена, а во-вторых, конкретным состоянием данного белка. Изменение любого из двух перечисленных параметров, если оно стабильно и нелегально, приводит к возникновению нового штамма приона. Таким образом, по сравнению с каноническими наследственными факторами штаммы прионов имеют более сложную (бимодулярную) природу. Бимодулярный принцип очень удобен и для описания любых состояний отсутствия приона. Рассмотрен вопрос о включении прионов в систему общегенетических представлений о наследственных факторах.

Ключевые слова: белковая наследственность, прионы, штаммы прионов, бимодулярные наследственные факторы.

DOI: 10.31857/S0016675822060121

Прионы (инфекционные частицы белковой природы [1–3]) весьма разнообразны по своей молекулярной организации. Большинство из них являются амилоидами – фибриллярными белковыми агрегатами с отчетливо выраженной кросс-бета структурой. Такие агрегаты способны расти, присоединяя к себе новые молекулы прионного белка с изменением их нативной конформации в амилоидную, а затем фрагментироваться под действием специфических шаперонов, что приводит к возникновению новых поколений агрегатов с теми же свойствами [4–6]. Амилоидные прионы известны у дрожжей-сахаромицетов [6, 7], плесневого гриба *Podospora anserina* [8] и некоторых млекопитающих, включая человека [3–5].

Помимо амилоидных существуют и другие прионы. К настоящему времени они выявлены только у грибов. В этих случаях прионизированное состояние белка воспроизводится за счет неких автокаталитических процессов. В частности, описаны неамилоидные прионы, в основе поддержания которых лежит фосфорилирование белков [9], химическая модификация гистонов [10], протеолитическое расщепление [11], взаимодействие между негомологичными белками

[12]. Разнообразие перечисленных механизмов позволяет предположить, что любой или почти любой молекулярный процесс, способный поддерживать измененное состояние белка посредством некой положительной обратной связи, потенциально может продуцировать неамилоидные прионы.

Прионы млекопитающих заслуживают пристального внимания в связи с тем, что они индуцируют тяжелые нейродегенеративные патологии, пока не поддающиеся лечению [13, 14]. Прионы грибов интересны с двух точек зрения. Во-первых, амилоидные прионы грибов являются удобной моделью для детального изучения механизмов формирования амилоидных агрегатов [15]; решать эту задачу на млекопитающих довольно трудно. Во-вторых, прионы грибов способны передаваться в клеточных делениях и тем самым являются неканоническими наследственными факторами [5, 6, 16]. Всестороннее изучение таких прионов крайне важно для построения современных общегенетических концепций, охватывающих все разнообразие наследственных факторов, как канонических, так и неканонических.

До сих пор все фундаментальные генетические концепции (хромосомная теория наследственности, теория мутационного процесса, центральная догма молекулярной биологии, синтетическая теория эволюции и т.п.) базируются на представлениях середины прошлого века, утверждающих, что единственным материалом наследственности является ДНК (у некоторых вирусов — геномная РНК). Наследуемые прионы не укладываются в эту парадигму (они имеют эпигенетическую, точнее — белковую природу), а потому при их описании используют терминологию, никак не связанную с ключевыми понятиями генетики. Более того, прионная терминология была сформирована в отрыве от понятий, используемых для других эпигенетических наследственных факторов, например для эпиааллелей, обусловленных метилированием ДНК или химической модификацией гистонов. В результате генетическая фактология оказалась фрагментированной на множество разрозненных направлений, что препятствует разработке современных общегенетических концепций.

Эту проблему можно успешно преодолеть. Дело в том, что один и тот же наследуемый прион может быть представлен множеством разных вариантов (штаммов), в том числе существенно различающихся своими свойствами [17, 18]. Нетрудно заметить отчетливую аналогию с разными аллелями одного и того же гена. В соответствии с этим мы вправе рассматривать разные варианты одного и того же приона в качестве *прионных аллелей* [16]. Специфические свойства каждого такого аллеля совместно обусловлены двумя параметрами: во-первых, аминокислотной последовательностью прионного белка, которая детерминирована нуклеотидной последовательностью соответствующего гена, а во-вторых, конкретным состоянием данного белка. В связи с этим любой прионный аллель является *бимодулярным* наследственным фактором, свойства которого определяются взаимодействием *ДНКовой детерминанты* и *эпигенетической детерминанты* [16]. Например, в случае дрожжевого приона [PSI^+] (амилоидные агрегаты из аномально уложенных молекул белка SUP35 [6, 7]) ДНКовая детерминанта представлена конкретной нуклеотидной последовательностью гена *SUP35*, а эпигенетическая — конкретным вариантом амилоидной укладки SUP35p.

Предложенный нами *бимодулярный принцип* очень удобен для описания любых прионных аллелей, а также любых состояний отсутствия приона. В частности, конкретный аллель [PSI^+] получает обозначение $SUP35^i[PSI^+]^j$, где i и j символизируют соответствующую ДНКовую и эпигенетическую детерминанту. По аналогии конкретное состояние [psi^-] (отсутствие приона, т.е. нативная конформация прионного белка) получает обозначение $SUP35^i[psi^-]^j$. В зависимости от ДНКовой детер-

минанты такие *прионные нуль-аллели* существенно варьируют по своим фенотипическим проявлениям, например по способности конвертировать в состояние [PSI^+] (см. ниже).

Бимодулярный принцип успешно применим не только к прионам. Он универсален для любых эпигенетических наследственных факторов вне зависимости от их молекулярной организации [19], что создает хорошие перспективы для объединения разных направлений эпигенетики. В настоящем обзоре мы продемонстрируем, что прионы млекопитающих тоже охватываются бимодулярным принципом.

ПРИОНЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Способность формировать прионы строго доказана или весьма вероятно по меньшей мере для пяти белков млекопитающих: PrP, α -синуклеина, белка *tau*, Cu/Zn супероксиддисмутаза, а также бета-амилоидного пептида. Их свойства подробно рассмотрены в многочисленных обзорах [7, 8, 20], а потому мы сконцентрируемся только на деталях, имеющих непосредственное отношение к бимодулярному принципу.

Наиболее изученным прионом млекопитающих является PrP^{Sc}, амилоидная форма белка, кодируемого геном *PRNP* (*prion protein*). Этот прион накапливается в цитоплазме различных типов клеток, главным образом — в фолликулярных дендритных клетках и нейронах центральной нервной системы. PrP^{Sc} инфекционен как при инъекциях, так и при естественной передаче между организмами через пищеварительную систему или различные жидкости. При этом он способен преодолевать некоторые, но не все межвидовые барьеры [21].

Амилоидные агрегаты α -синуклеина, небольшого белка, кодируемого геном *SNCA*, тоже локализованы в цитоплазме. Они формируются в нейронах головного мозга, главным образом в *substantia nigra*, и могут быть переданы здоровым особям [22]. Однако такая передача возможна только посредством инъекций.

Белок *tau* представляет собой целый спектр родственных полипептидов, образующихся в результате альтернативного сплайсинга первичного транскрипта, считываемого с гена *MAPT*. Данный белок в гиперфосфорилированном состоянии формирует амилоидные агрегаты, обнаруживаемые в цитоплазме различных нейронов головного мозга. Инфекционность этих агрегатов на клеточном уровне не вызывает сомнений, однако их способность передаваться между организмами остается пока дискуссионной [23].

Молекулы Cu/Zn супероксиддисмутаза (продукта гена *SOD1*) претерпевают при определенных обстоятельствах неправильную укладку, в результа-

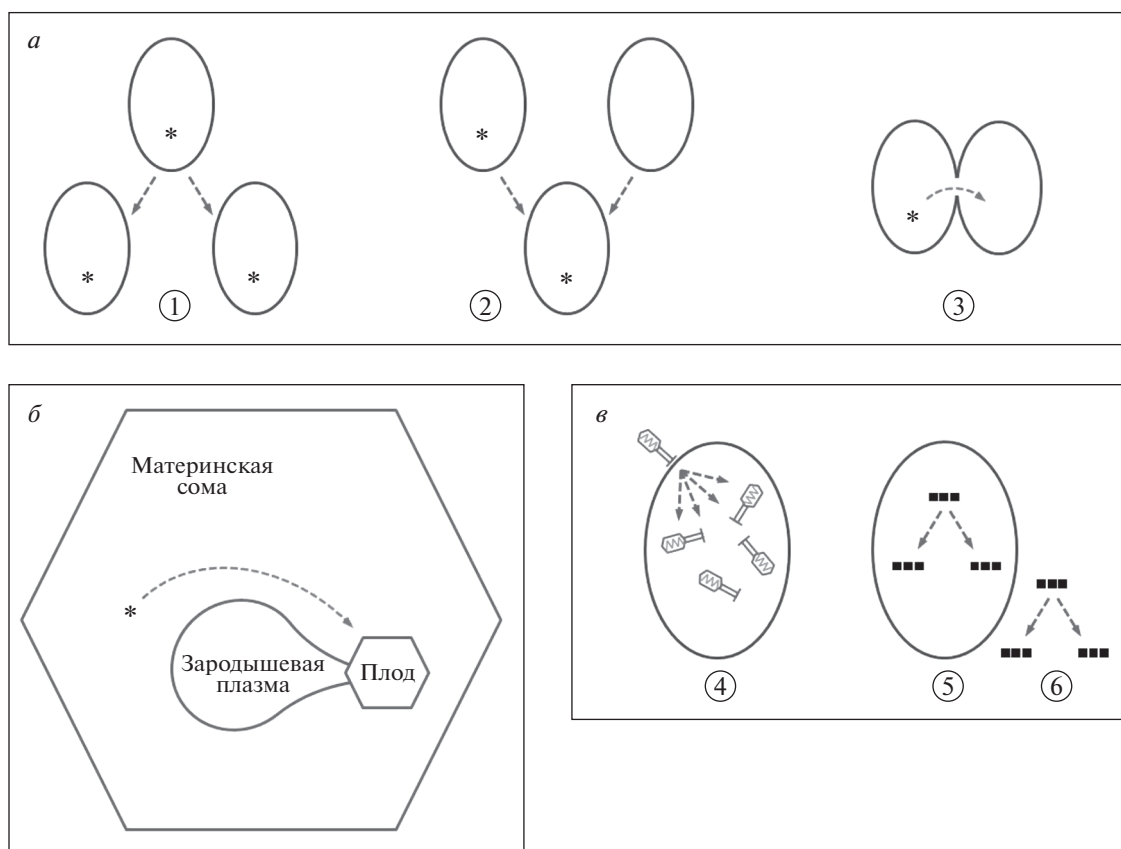


Рис. 1. Разнообразие путей наследования. *а* – обобщенная схема наследования от клетки к клетке; *б* – обобщенная схема наследования от тела к телу у млекопитающих за счет передачи воспроизводимых молекулярных структур от матери плоду через плаценту; *в* – обобщенная схема наследования у неклеточных объектов. Овалами обозначены клетки; шестиугольниками – многоклеточные организмы; звездочками – наследственные факторы; черными квадратами – прионизированные белки на примере амилоидов. Цифрами в кругах обозначены: 1 – клеточное деление, 2 – оплодотворение, 3 – конъюгация или цитодукция, 4 – размножение вирусов, 5 – размножение внутриклеточных прионов, 6 – размножение внеклеточных прионов.

те чего в нейронах спинного мозга формируются цитоплазматически локализованные амилоидные агрегаты. В дальнейшем указанные амилоиды прогрессивно распространяются и на соседние клетки [24], но случаи их передачи от одного организма к другому пока неизвестны.

Бета-амилоидный пептид образуется в результате протеолиза белка, кодируемого геном *APP* (transmembrane amyloid precursor protein). В отличие от вышеупомянутых прионов млекопитающих амилоидные агрегаты данного белка (A β) локализованы в межклеточных пространствах головного мозга. Многочисленные косвенные данные свидетельствуют о том, что эти агрегаты могут передаваться между организмами [25], однако надежных подтверждений до сих пор не получено.

Ни один из перечисленных прионов млекопитающих не обнаружен в гаметях или стволовых клетках. В соответствии с этим принято считать, что указанные прионы не наследуются ни мейотически, ни митотически. Тем не менее существует ряд

аргументов, позволяющих рассматривать прионы млекопитающих в качестве специфических наследственных факторов.

РАЗНООБРАЗИЕ ПУТЕЙ НАСЛЕДОВАНИЯ

Под наследственностью понимают способность биологических объектов передавать свои признаки (точнее – их задатки) от предков потомкам. Чаще всего такая передача осуществляется за счет клеточных делений или слияний (оплодотворения, конъюгации, цитодукции и т.п.); данный путь называют наследованием *от клетки к клетке* (рис. 1, *а*) [26, 27]. Однако существуют и другие пути передачи наследственных задатков.

Один из них – наследование *от тела к телу* [26, 27]: потомок получает некоторые наследственные задатки от своего родителя, но неканоническим путем. У млекопитающих в основе этого явления может лежать передача каких-либо воспроизводимых молекул из материнской сомы в плод через плаценту. Реальность такого пути на-

следования доказана для мунтжаков (*Muntiacus reevesi*) и вапити (*Cervus canadensis nelsoni*), причем у последних агрегаты PrP эффективно передаются плоду от матери не только в лабораторных условиях, но и в природе [28, 29]. По сути речь идет о горизонтальном переносе белковых наследственных задатков от родителя потомкам (рис. 1,б). Инфекции, возникающие при передаче агрегатов PrP через пищеварительную систему [21], являются примерами сходного горизонтального переноса, но между неродственными особями.

Еще один путь наследования характерен для вирусов. Несмотря на свою неклеточную организацию, они широко используются в качестве модельных генетических объектов. В частности, бактериофаг T4 сыграл важную роль в доказательстве делимости гена [30, 31]. Нетрудно заметить, что наследование у вирусов не вписывается ни в один из двух перечисленных путей. Действительно в данном случае биологическими объектами являются не организмы или клетки, а вирусные частицы. Организмы или отдельные клетки используются лишь в качестве “внешней среды”, необходимой для размножения вирусных частиц и выявления их наследуемых свойств.

Подобно вирусам прионы тоже не имеют клеточной организации и тоже нуждаются в организмах или отдельных клетках лишь в качестве “внешней среды” для своего размножения. Однако поскольку молекулярная организация вирусов и прионов неодинакова логично вычленим два близких пути наследования: *от вируса к вирусу* и *от приона к приону* (рис. 1,в).

Чтобы продемонстрировать общие закономерности наследования от приона к приону, рассмотрим различные варианты (штаммы) одного и того же приона у грибов и млекопитающих.

ВАРИАНТЫ ОДНОГО И ТОГО ЖЕ ПРИОНА У ГРИБОВ

К настоящему времени наибольшее число вариантов (по меньшей мере несколько сотен) выявлено у дрожжевого приона $[PSI^+]$ – амилоидных агрегатов белка SUP35. Указанные варианты могут различаться своими аминокислотными последовательностями, морфологией амилоидных агрегатов, долей прионизированного SUP35p, взаимодействием со специфическими мутациями, митотической и/или мейотической стабильностью, фенотипическими проявлениями и некоторыми другими характеристиками [16, 18]. Ниже мы кратко рассмотрим несколько примеров такого разнообразия.

Находясь в своей нативной конформации, белок SUP35 является эукариотическим фактором терминации трансляции [32]. В прионизированном состоянии он утрачивает эту функцию, что

приводит к снижению эффективности распознавания всех трех типов нонсенс-кодонов. В связи с этим прион $[PSI^+]$ фенотипически проявляется как омпотентный нонсенс-супрессор [33]. В зависимости от конкретного варианта $[PSI^+]$ эффективность нонсенс-супрессии существенно варьирует, в результате чего различают сильные и слабые варианты ($[PSI^+]^S$ и $[PSI^+]^W$ соответственно). Некоторые варианты $[PSI^+]$ настолько слабы, что не способны обеспечить почти никакой супрессии [34].

$[PSI^+]$ благодаря своей цитоплазматической локализации ведет себя как нехромосомный наследственный фактор. Как правило, сильные варианты демонстрируют высокую стабильность и в митозах, и в мейозах (все потомки клетки, несущей $[PSI^+]$, получают данный прион). Стабильность некоторых слабых вариантов существенно ниже, иногда составив всего 40–60% [17]. Особенно низкая стабильность присуща так называемым “токсичным вариантам” [35], однако она обусловлена не ослабленным воспроизведением прионных агрегатов, а отбором против клеток с соответствующим вариантом $[PSI^+]$.

Указанная токсичность может быть результатом взаимодействия между некоторыми вариантами $[PSI^+]$ и конкретными мутациями. Например, при объединении с мутантным аллелем *sup45-2*, который сам обладает свойствами омпотентного супрессора, некоторые варианты $[PSI^+]$ вызывают доминантный летальный эффект [34]. В этом взаимодействии участвуют и некоторые другие гены [35, 36].

Способность SUP35p к прионизации во многом определяется его аминокислотной последовательностью, которая детерминирована нуклеотидной последовательностью гена SUP35. Нормальный продукт данного гена содержит три домена (N, M и C). Последний из них необходим для жизнеспособности клетки [36, 37], а потому исследованные изменения аминокислотной последовательности SUP35p локализованы главным образом в N- и M-доменах. К настоящему времени изучены многие десятки таких изменений, и некоторые оказывают существенное влияние на свойства $[PSI^+]$ [15, 38–42]. N-домен абсолютно необходим для прионизации, а потому получил название “прионный домен”. В его отсутствие (т.е. при делеции соответствующего участка гена) SUP35p не способен продуцировать $[PSI^+]$ [37, 38].

Как правило, прионизируется не весь пул молекул SUP35p: некоторые молекулы сохраняют нативную конформацию, иначе клетка погибла бы из-за отсутствия жизненно важной функции C-домена. Доля прионизированного SUP35p существенно варьирует у разных вариантов $[PSI^+]$: у $[PSI^+]^S$ она обычно выше, чем у $[PSI^+]^W$ [40, 43].

Любая частица [PSI^+] представляет собой амилоидную фибриллу, в которой все молекулы имеют сходные кросс- β -структуры, служащие конформационными матрицами для новых поколений агрегатов SUP35p. Однако данный белок способен переходить в разные амилоидные конформации, различающиеся пространственным расположением и количеством кросс- β -структур [6, 15]. Даже молекулы с идентичными аминокислотными последовательностями могут агрегировать различными способами с образованием фенотипически разных вариантов [PSI^+] [15, 44].

При определенных обстоятельствах каждый вариант [PSI^+] является наследуемым: он продуцирует новые поколения агрегатов с такими же свойствами. Существование как минимум нескольких наследуемых вариантов продемонстрировано и для ряда других прионов грибов, в частности — для [PIN^+] и [$URE3$] у дрожжей-сахаромицетов, а также для [$Het-S$] у *Podospora anserina* [17, 18, 40, 45, 46]. Аналогичную ситуацию нетрудно получить и для любого другого приона дрожжей: достаточно прионизировать молекулы соответствующего белка, отличающиеся хотя бы одной аминокислотной заменой. Даже если полученные варианты окажутся фенотипически неотличимыми, они будут разными, подобно разным аллелям при молчащем нуклеотидном полиморфизме.

ШТАММЫ ОДНОГО И ТОГО ЖЕ ПРИОНА У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Разные варианты одного и того же приона у млекопитающих чаще всего называют штаммами. Яркой иллюстрацией этого явления служат многочисленные штаммы PrP^{Sc} у овец, коз, крупного рогатого скота, оленей, норок, хомячков, мышей и человека [47–50]. Каждый штамм PrP^{Sc}, если он демонстрирует достаточную стабильность, обладает рядом свойств, сохраняющихся в многократных пассажах при использовании организмов или клеточных линий определенного вида. Некоторые примеры этого разнообразия кратко рассмотрены ниже.

Обязательным условием для возможности продуцировать PrP^{Sc} или воспроизводить его после инфицирования является наличие в организме/клетке гена *PRNP* [51]. Более того, от конкретных нуклеотидных последовательностей этого гена зависят некоторые свойства PrP^{Sc}. В первую очередь это касается аминокислотной последовательности PrP, а она может существенно влиять на другие характеристики приона. Так, у мышей штаммы PrP^{Sc}, в которых одновременно присутствуют 108L и 189T, отличаются более коротким инкубационным периодом по сравнению со штаммами, несущими 108F и 189V [52]. Если при перенесении PrP^{Sc} в организм или клетку с новой нуклео-

тидной последовательностью *PRNP* образуются молекулы PrP хотя бы с одним единственным аминокислотным отличием, возникает новый штамм данного приона. При этом не имеет значения будет ли он фенотипически отличаться от “родительского” (см. раздел, посвященный вариантам одного и того же приона у грибов). Таким образом, каждый штамм PrP^{Sc} способен воспроизводиться только на фоне строго определенной нуклеотидной последовательности гена *PRNP*.

На уровне своей молекулярной организации разные штаммы PrP^{Sc} могут отличаться друг от друга и иными особенностями, в частности — спецификой гликозилирования [53], устойчивостью к хаотропным агентам [54], устойчивостью к протеиназе К [55], электрофоретической подвижностью после воздействия протеиназы К [56]. Последняя характеристика заслуживает особого внимания. Если два или более штаммов PrP^{Sc}, независимо возникших на фоне гомозиготности по строго определенной нуклеотидной последовательности *PRNP*, а значит идентичных по своим аминокислотным последовательностям, демонстрируют неодинаковую электрофоретическую подвижность, это считается свидетельством того, что указанные штаммы имеют разную амилоидную конформацию [49]. Ярким примером таких различий служат штаммы Drowsy (DY) и Нурет (HY) у золотого хомячка [57].

Штаммы PrP^{Sc} могут заметно отличаться друг от друга своими клиническими эффектами, в частности — локализацией в головном мозге. Так, штаммы 22L и ME7 овец, будучи перенесенными в мышей линии C57BL/10, обнаруживаются в разных отделах головного мозга: первый — преимущественно в астроглие, а второй — главным образом в нейронах и нейропиле [58].

Еще одной важной клинической характеристикой штаммов PrP^{Sc} являются вызываемые ими поведенческие нарушения. Упомянутые выше штаммы DY и HY золотого хомячка четко различаются по этой характеристике: DY провоцирует летаргическое состояние, в то время как HY приводит к гипервозбудимости. Соответствующие инкубационные периоды тоже неодинаковы: обусловленные штаммом DY поведенческие нарушения становятся заметны примерно в 3 раза позже, нежели нарушения, вызванные штаммом HY [57].

Вся совокупность молекулярных (*in vitro*) и клинических (*in vivo*) особенностей конкретного штамма PrP^{Sc} сохраняется в многократных пассажах на фоне изогенной гомозиготной ДНК. Это значит, что новые поколения прионных агрегатов наследуют свойства своего “родителя”. Таким образом, частицы конкретного штамма PrP^{Sc} при пассировании в организмах или отдельных клетках на фоне изогенной гомозиготной ДНК пред-

ставляют собой эпигенетические наследственные факторы, соответствующие пути наследования от приона к приону (рис. 1, в).

Та же логика применима и к штаммам Аβ [59]. Более того, она способна охватить любые другие прионы млекопитающих, если для них будут выявлены штаммы, различающиеся хотя бы одним аминокислотным положением или же нюансами амилоидной конформации.

ПРИОНЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ КАК БИМОДУЛЯРНЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Как уже было отмечено нами выше, каждый конкретный штамм приона млекопитающих при воспроизведении на фоне строго изогенной гомозиготной ДНК представляет собой, подобно штаммам дрожжевых прионов, эпигенетический наследственный фактор, соответствующий пути наследования от приона к приону. Поэтому в дальнейшем мы будем обозначать прионы млекопитающих курсивом, как это принято для прионов дрожжей. Кроме того, мы будем ставить соответствующие обозначения в фигурные скобки ($\{PrP^{Sc}\}$, $\{A\beta\}$ и т.п.). Это связано со следующими причинами. Во-первых, прионы имеют неядерную локализацию, что у грибов принято обозначать прямыми скобками ($[PSI^+]$, $[PIN^+]$, $[URE3]$, $[Het-S]$ и т.п.). Во-вторых, прионы млекопитающих, в отличие от грибных, не передаются дочерним организмам/клеткам посредством клеточных делений или слияний. Именно для отражения этой специфики мы будем использовать для прионов млекопитающих фигурные, а не прямые скобки.

Тот факт, что некоторые прионы млекопитающих существуют в виде множества разных штаммов, полностью соответствует фундаментальным генетическим представлениям об аллельных состояниях гена (речь идет о гене в классическом понимании, не ограниченном узкомолекулярными трактовками). В связи с этим мы имеем право рассматривать разные штаммы одного и того же приона млекопитающих как его аллельные формы. Ранее [16] понятие “прионный аллель” использовалось нами только для прионов грибов, теперь мы распространяем его и на прионы млекопитающих.

Следует особо оговорить, что данное понятие применимо лишь к штаммам, пассируемым в организмах или клетках одного и того же вида. Так, штаммы $\{PrP^{Sc}\}$ 22L и ME7 овец аллельны друг другу. То же самое справедливо и для их мышинных производных. Однако штамм $\{PrP^{Sc}\}$ 22L овец и результат его адаптации у мышей не аллельны друг другу, а ортологичны. Это связано с тем, что овечий и мышинный PrP кодируются ортологич-

ными последовательностями *PRNP* (ортологичные последовательности ДНК не аллельны друг другу).

Итак, свойства конкретного аллеля приона обусловлены, во-первых, нуклеотидной последовательностью гена, кодирующего прионный белок, а во-вторых, состоянием данного белка. В соответствии с этим аллели любого приона можно рассматривать как бимодулярные наследственные факторы [16]. Например, конкретный аллель $\{PrP^{Sc}\}$ может быть обозначен $PRNP^i\{PrP^{Sc}\}_j$, где $PRNP^i$ – ДНКовая детерминанта (нуклеотидная последовательность гена *PRNP*), а $\{PrP^{Sc}\}_j$ – эпигенетическая детерминанта (конкретная амилоидная конформация $\{PrP^{Sc}\}$). Если сопоставляются прионы разных видов, должна быть указана и видовая принадлежность *PRNP*. Например, аллели 22L и ME7 $\{PrP^{Sc}\}$ овец (*Ovis aries*) получают обозначения $OaPRNP\{PrP^{Sc}\}^{22L}$ и $OaPRNP\{PrP^{Sc}\}^{ME7}$ с детализацией нуклеотидных последовательностей *OaPRNP*. В результате адаптации этих аллелей у мышей будут получены их ортологи $MmPRNP\{PrP^{Sc}\}^{22L}$ и $MmPRNP\{PrP^{Sc}\}^{ME7}$, опять-таки с соответствующей детализацией ДНКовых детерминант.

Иногда в ходе адаптации приона к новой ДНКовой детерминанте его эпигенетическая детерминанта остается неизменной; по-видимому, это довольно типично для дрожжей [16]. Между тем у млекопитающих в процессе адаптации эпигенетическая детерминанта обычно претерпевает некие изменения (исходная $\{PrP^{Sc}\}$ преобразуется в $\{PrP^{Sc}\}^*$). Это приводит к так называемым “мутациям приона”, особенно часто наблюдаемым при переносе приона в другой вид животных [60]. В простейшем случае перенесенный штамм приона быстро замещается новым, адаптированным. Однако нередко на основе исходной эпигенетической детерминанты возникает смесь различных ее производных [49]. Более того, если эта смесь нестабильна, из нее постепенно, через несколько пассажей, может сформироваться новый штамм приона [61, 62]. На первый взгляд такой сложный сценарий не имеет ничего общего с закономерностями мутационного процесса. Тем не менее даже канонические точковые мутации происходят не в один шаг: они осуществляются через довольно протяженную промежуточную стадию, в ходе которой структура первичного повреждения ДНК может претерпевать значительные изменения под действием разнообразных механизмов репарации [63].

На основе бимодулярного принципа можно объяснить и стабильное сосуществование разных прионных аллелей в одном и том же организме или одной и той же клетке. Во-первых, при гетерозиготности организма/клетки по гену *PRNP* могут сформироваться два аллеля $\{PrP^{Sc}\}$, разли-

чающихся своими ДНКовыми детерминантами ($PRNP^x\{PrP^{Sc}\}$ и $PRNP^y\{PrP^{Sc}\}$). Такая ситуация возможна в том случае, если молекулы прионного белка, различающиеся своими аминокислотными последовательностями, не могут быть включены в один и тот же амилоидный агрегат. Во-вторых, на основе конкретной аминокислотной последовательности прионного белка могут быть сформированы разные прионные аллели, различающиеся своими эпигенетическими детерминантами ($PRNP^i\{PrP^{Sc}\}^x$, $PRNP^i\{PrP^{Sc}\}^y$, $PRNP^i\{PrP^{Sc}\}^z$ и т.п.). Наконец, оба вышеописанных сценария могут быть реализованы совместно, в результате чего сформируется сложная комбинация прионных аллелей.

Как уже было отмечено выше, прионные аллели известны не только для $\{PrP^{Sc}\}$, но и для $\{A\beta\}$ [59, 64]. Конкретный аллель $\{A\beta\}$ по аналогии с $PRNP^i\{PrP^{Sc}\}^j$ можно обозначить $APP^i\{A\beta\}^j$. В данном случае фигурные скобки дополнительно отражают тот факт, что агрегаты $\{A\beta\}$ способны формироваться и воспроизводиться в межклетниках. Однако эта деталь не имеет принципиального значения для сути наследования по пути от приона к приону (рис. 1, в).

ПРИОННЫЕ НУЛЬ-АЛЛЕЛИ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Одним из возможных аллельных состояний конкретного гена является его нуль-аллель, т.е. полное отсутствие. По аналогии отсутствие $\{PrP^{Sc}\}$ можно рассматривать в качестве прионного нуль-аллеля. Данное состояние традиционно обозначают PrP^C (нативная конформация PrP). Мы полагаем, что этот символ логичнее записывать строчными буквами: $\{prp^C\}$, подобно $\{psi^-$ у дрожжей. Важно отметить, что сходство между $\{psi^-$ и $\{prp^C\}$ не ограничивается отсутствием соответствующего приона: известны разные варианты как $\{psi^-$, так и $\{prp^C\}$. Ниже мы кратко рассмотрим это явление.

У дрожжей различают три типа $\{psi^-$. Такое деление основано на их способности конвертировать в состояние $[PSI^+]$ в результате цитодукции или белковой трансформации. Первый тип представлен нуль-аллелями $SUP35^{ref}\{psi^-$, где ref обозначает типовые последовательности $SUP35$ с обычными вариантами нуклеотидного полиморфизма, не влияющими на свойства $SUP35p$. Нуль-аллели данного типа способны конвертировать в $SUP35^{ref}\{PSI^+$ при внесении в клетку широкого спектра амилоидных матриц [16, 65]. Вторым тип нуль-аллелей представлен молекулами $SUP35p$, имеющими нативную конформацию, но необычную аминокислотную последовательность, для прионизации которой необходимы

специфические амилоидные матрицы. Одной из наиболее известных нуль-аллелей данного типа является $SUP35^{PNM2}\{psi^-$ [40]. Наконец, нуль-аллели третьего типа принципиально не конвертируемы в состояние $[PSI^+]$. Ярким примером является $SUP35^{\Delta N}\{psi^-$ – белок $SUP35p$, полностью лишенный прионного домена [37, 38].

Хотя полиморфизм гена $PRNP$ изучен не столь подробно как в случае $SUP35$, уже сейчас известны аллели $\{prp^C\}$, различающиеся своей способностью конвертировать в $\{PrP^{Sc}\}$. Продемонстрируем это несколькими наглядными примерами. Прионные нуль-аллели $OaPRNP^{VRO}\{prp^C\}$ и $OaPRNP^{ARR}\{prp^C\}$ контрастно реагируют на введение в организм обычных овечьих $\{PrP^{Sc}\}$: первый эффективно конвертирует в $OaPRNP^{VRO}\{PrP^{Sc}\}$, а второй полностью нечувствителен к такому воздействию [66]. Прионные нуль-аллели коз $ChPRNP^{K222}\{prp^C\}$ и $ChPRNP^{Q222}\{prp^C\}$ резко различаются по спектру амилоидных матриц $\{PrP^{Sc}\}$, способных индуцировать прионизацию соответствующих PrP [67]. Наконец, полная делеция гена $PRNP$ (данный ген не является жизненно важным [68]) обуславливает такой прионный нуль-аллель, который в принципе не может быть конвертирован в $\{PrP^{Sc}\}$.

Следует подчеркнуть, что к настоящему времени у млекопитающих неизвестно ни одного прионного нуль-аллеля, аналогичного $SUP35^{\Delta N}\{psi^-$ у дрожжей. Тем не менее общая закономерность вполне очевидна: и у грибов, и у млекопитающих свойства конкретного прионного нуль-аллеля совместно детерминированы не только отсутствием прионных частиц, но и нуклеотидной последовательностью соответствующего гена. Таким образом, бимодулярный принцип в равной степени применим как к прионным аллелям, так и к прионным нуль-аллелям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идея о том, что белки могли бы выполнять функцию генетического материала, немолода. В конце 20-х годов прошлого века, когда хромосомная теория наследственности еще только формировалась, большинство генетиков полагало, что носителями наследственной информации являются именно белки, а не ДНК [69, 70]. Такая точка зрения казалась вполне обоснованной с учетом более сложной молекулярной организации белков. С открытием генетической роли ДНК [71, 72] эта идея была надолго похоронена. В результате возникла ДНКовая теория наследственности [73], в соответствии с которой принимали за аксиому, что любые наследственные факторы имеют исключительно ДНКовую природу. При этом все фундаментальные генетические понятия (ген, аллель, генотип, мутация и т.п.) оказались жестко

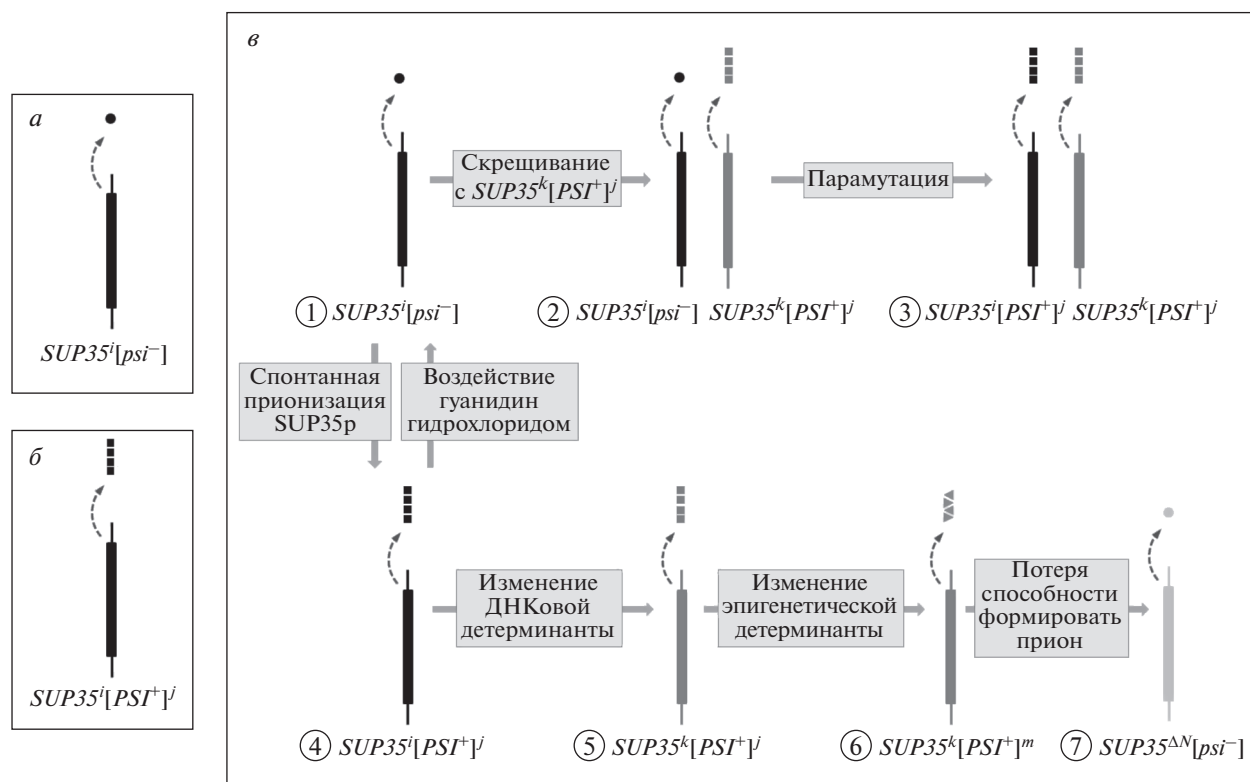


Рис. 2. Изменения прионных аллелей и прионных нуль-аллелей на примере различных вариантов $[PSI^+]$ и $[psi^-]$. *a* – обобщенная схема аллелей $[psi^-]$; *б* – обобщенная схема аллелей $[PSI^+]$; *в* – разнообразные изменения аллелей $[PSI^+]$ и $[psi^-]$. Закрашенными прямоугольниками обозначены нуклеотидные последовательности гена *SUP35*; закрашенными мелкими кругами – SUP35p в нативной конформации; закрашенными квадратами и треугольниками – различные варианты прионизированного SUP35p; черным, темно-серым и светло-серым цветом – разные ДНКовые детерминанты и соответствующие им аминокислотные последовательности. Цифрами в кругах обозначены: 1 – аллель $[psi^-]$, способный конвертировать в $[PSI^+]$; 2 – гетерозигота $[psi^-]/[PSI^+]$, возникшая сразу после слияния клеток *SUP35[psi^-]* и *SUP35^k[PSI⁺]^j*; 3 – гетерозигота с двумя разными аллелями $[PSI^+]$, возникшая из 2 в результате парамутации; 4 – аллель $[PSI^+]$, возникший в результате спонтанной прионизации SUP35p в 1; 5 – новый прионный аллель, возникший в результате изменения ДНКовой детерминанты в 4; 6 – новый прионный аллель, возникший в результате изменения эпигенетической детерминанты в 5; 7 – аллель $[psi^-]$, неспособный конвертировать в $[PSI^+]$. Для каждого прионного аллеля или нуль-аллеля представлено его бимодулярное описание. Изменение любой из двух детерминант или одновременно обеих, если оно стабильно и не летально, приводит к возникновению нового бимодулярного аллеля.

привязанными к первичной структуре молекул ДНК. То же самое произошло и с понятием “генетический”.

Попытки рассмотреть хотя бы теоретическую возможность наследственной роли генных продуктов [74–77] не привлекали к себе серьезного внимания. Только после открытия таких явлений как кортикальная наследственность у инфузорий [78], наследование центриолей [79], прионы грибов [44, 80], наследование гистонового кода [81], альтернативные состояния бактериальных эпигенов [82] и т.п. идея белковой наследственности начала постепенно становиться одним из элементов неканонической генетики [83].

В прионной тематике эта идея была преобразована в так называемую “protein-only” гипотезу [43, 56, 84, 85], в соответствии с которой “*prion strain specificity is believed to be encoded at the level of protein conformation*” (см. [48], р. 99). Данная гипотеза

вовполне справедлива в том смысле, что инфекционным агентом является исключительно белок. Однако словосочетание “protein-only” порождает неверное впечатление, что все свойства новых поколений прионных частиц детерминированы состоянием “родительских”. На самом же деле свойства “дочерних” частиц обусловлены не только состоянием белка в “родительских” частицах, но нуклеотидной последовательностью соответствующего гена, ведь аминокислотная последовательность прионного белка тоже существенно влияет на эти свойства [50, 86, 87]. Таким образом, бимодулярный принцип существенно адекватнее “protein-only” гипотезы. Более того, он обеспечивает простую и удобную систему обозначений прионных аллелей и прионных нуль-аллелей (рис. 2).

Первый шаг к включению прионов в единую систему наследственных факторов был сделан

Таблица 1. Разнообразие аллелей по их локализации и молекулярной природе

Принцип классифицирования		Молекулярная природа аллелей	
		каноническая	неканоническая
Локализация аллелей	Каноническая (хромосомная)	Аллели, обусловленные полиморфизмом нуклеотидных последовательностей хромосомной ДНК ¹	Эпиаллели, обусловленные степенью метилирования хромосомной ДНК или гистоновым кодом ²
	Неканоническая (нехромосомная)	Аллели, обусловленные полиморфизмом нуклеотидных последовательностей митохондриальной, пластидной, нуклеоидной, плазмидной или вирусной ДНК ^{3, 4}	Аллели, обусловленные нехромосомными эпигенетическими детерминантами (прионизированными состояниями белков, малыми РНК, различиями в структуре кортекса, альтернативными состояниями бактериальных эпигенов и т.п.) [19] ³

¹ Способны к менделевскому наследованию.

² Способны к менделевскому наследованию, если мейотически стабильны.

³ Не способны к менделевскому наследованию.

⁴ У некоторых вирусов аллели обусловлены полиморфизмом нуклеотидных последовательностей геномной РНК.

Ю.О. Черновым [83], предложившим рассматривать прионизированное и нативное состояния белка SUP35 в качестве аллелей. В дальнейшем Wickner и соавт. [88, 89] предложили считать прионы грибов белковыми генами. Tuite [90] обратил внимание на то, что переход SUP35^r из нативной конформации в прионную у гибридов [psi⁻] × [PSI⁺] соответствует понятию парамутация (изменение одного из двух аллелей в гетерозиготе, вызванное их специфическим взаимодействием) [91, 92]. В 2017 г., опираясь на изложенные выше соображения, мы разработали концепцию бимодулярности прионных аллелей и нуль-аллелей у грибов [16]. В настоящей работе мы делаем следующий шаг: распространяем нашу концепцию на прионы млекопитающих.

Феноменология прионных аллелей у грибов и млекопитающих очень близка. В обоих случаях речь идет о белковых инфекционных частицах, способных к воспроизведению в организмах или клетках с сохранением своих *in vivo* и *in vitro* характеристик (при пассировании на фоне изогенной гомозиготной ДНК). На первый взгляд прионные аллели — это некая экзотика, недостойная включения в общегенетические концепции. Однако современная генетика знакома с множеством неканонических явлений. На ранних этапах развития генетики все наследственные факторы имели хромосомную локализацию, что и привело к хромосомной теории наследственности. Но с открытием нехромосомного наследования стало ясно, что существуют аллели с неканонической локализацией [93, 94]. Другая каноническая точка зрения состояла в том, что все наследственные факторы имеют ДНКовую при-

роду [73]. Но и эта идея оказалась неверной: на рубеже XX и XXI веков была открыта эпигенетическая наследственность [95, 96]. Прионные аллели являются неканоническими и по своей молекулярной природе, и по локализации, придавая тем самым логическую завершенность современным представлениям о разнообразии наследственных факторов (табл. 1).

В табл. 2 разнообразие прионных явлений сопоставлено с явлениями канонической генетики. Существенное сходство этих явлений открывает широкие перспективы для построения современных генетических концепций, в равной степени охватывающих как каноническую, так и неканоническую фактологию.

Автор глубоко благодарен С.А. Бондареву и О.А. Тарасову за плодотворные дискуссии о бимодулярной организации прионов, а также Е.О. Тиходеевой за помощь в подготовке рисунков.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в соответствии с соглашением № 075-15-2020-922 от 16.11.2020 о предоставлении гранта в виде субсидии из Федерального бюджета Российской Федерации. Грант предоставлен в рамках государственной поддержки создания и развития Научного центра мирового уровня “Агробиотехнологии будущего”.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Таблица 2. Аналогии между прионными явлениями и явлениями канонической генетики

Прионное явление	Примеры у грибов	Примеры у млекопитающих	Аналог в канонической генетике
Прион	$[PSI^+]$	$\{PrP^{Sc}\}$	Ген
Прионный аллель	$SUP35[PSI^+]$	$PRNP\{PrP^{Sc}\}$	Аллель
Прионный нуль-аллель	$SUP35[psi^-]$	$PRNP\{prp^C\}$	Нуль-аллель
Существование двух вариантов прионного белка, один из которых прионизирован, а другой – нет	$SUP35[PSI^+]$ и $SUP35^{\Delta N}[psi^-]$	Пока неизвестны	Гетерозигота
Существование прионных аллелей, различающихся ДНКовыми детерминантами	$SUP35[PSI^+]$ и $SUP35^k[PSI^+]$	$PRNP\{PrP^{Sc}\}$ и $PRNP^k\{PrP^{Sc}\}$	
Существование прионных аллелей, различающихся эпигенетическими детерминантами	$SUP35[PSI^+]^m$ и $SUP35[PSI^+]^n$	$PRNP\{PrP^{Sc}\}^m$ и $PRNP\{PrP^{Sc}\}^n$	
Фенотипическое проявление аллеля $[PRION^+]$ в стабильной гетерозиготе $[PRION^+]/[prion^-]$	$SUP35[PSI^+]$ и $SUP35^{\Delta N}[psi^-]$	Пока неизвестны	Доминантный аллель, рецессивный аллель
Прионизация нативного прионного белка в гибриде $[prion^-] \times [PRION^+]$	$SUP35[psi^-]$ и $SUP35[PSI^+] \rightarrow SUP35[PSI^+]$	Пока неизвестны	Гомозиготизация аллеля
Перенос приона на новый для него фон ДНК	$SUP35[psi^-]$ и $SUP35^k[PSI^+] \rightarrow SUP35[PSI^+]$	Пока неизвестны	Парамутация
Перенос приона на новый для него фон ДНК	$SUP35[PSI^+] \rightarrow SUP35^k[PSI^+]$	$PRNP\{PrP^{Sc}\} \rightarrow PRNP^k\{PrP^{Sc}\}$	Трансгенез
Результаты переноса приона между разными видами	$ScSUP35[PSI^+]$ и $SeSUP35[PSI^+]$	$OaPRNP\{PrP^{Sc}\}$ и $MmPRNP\{PrP^{Sc}\}$	Ортологи
Воспроизведение конкретного варианта прионных частиц	Возникновение новых поколений агрегатов $SUP35[PSI^+]$	Возникновение новых поколений агрегатов $PRNP\{PrP^{Sc}\}$	Репликация генетического материала
Взаимодействие между разными прионами	Взаимодействие между $[SWI^+]$ и $[PIN^+]$ ²	Пока неизвестны	Взаимодействие генов

¹ Если белковые молекулы, различающиеся своими аминокислотными последовательностями, не способны коагрегировать в амилоиде.
² [97].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Diener T.O., McKinley M.P., Prusiner S.B.* Viroids and prions // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1982. V. 79. P. 5220–5224.
<https://doi.org/10.1073/pnas.79.17.5220>
2. *Prusiner S.B.* Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie // *Science.* 1982. V. 216. P. 136–144.
<https://doi.org/10.1126/science.6801762>
3. *Prusiner S.B.* Prions // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1998. V. 95. P. 13363–13383.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13363>
4. *Collinge J.* Mammalian prions and their wider relevance in neurodegenerative diseases // *Nature.* 2016. V. 539. P. 217–226.
<https://doi.org/10.1038/nature20415>
5. *Terry C., Wadsworth J.D.F.* Recent advances in understanding mammalian prion structure: A mini review // *Front. Mol. Neurosci.* 2019. V. 12. # 169.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00169>
6. *Crow E.T., Li L.* Newly identified prions in budding yeast, and their possible functions // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2011. V. 22. P. 452–459.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.03.003>
7. *Liebman S.W., Chernoff Y.O.* Prions in yeast // *Genetics.* 2012. V. 191. P. 1041–1072.
<https://doi.org/10.1534/genetics.111.137760>
8. *Wan W., Stubbs G.* Fungal prion HET-s as a model for structural complexity and self-propagation in prions // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. P. 5201–5206.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1322933111>
9. *Kicka S., Bonnet C., Sobering A.K. et al.* A mitotically inheritable unit containing a MAP kinase module // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. P. 13445–13450.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0603693103>
10. *Harvey Z.H., Chakravarty A.K., Futia R.A., Jarosz D.F.* A prion epigenetic switch establishes an active chromatin state // *Cell.* 2020. V. 180. P. 1–13.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.014>
11. *Roberts B.T., Wickner R.B.* Heritable activity: A prion that propagates by covalent autoactivation // *Genes Dev.* 2003. V. 17. P. 2083–2087.
<https://doi.org/10.1101/gad.1115803>
12. *Brown J.C.S., Lindquist S.* A heritable switch in carbon source utilization driven by an unusual yeast prion // *Genes Dev.* 2009. V. 23. P. 2320–2332.
<https://doi.org/10.1101/gad.1839109>
13. *Prusiner S.B., Scott M.R.* Genetics of prions // *Annu. Rev. Genet.* 1997. V. 31. P. 139–175.
<https://doi.org/10.1146/annurev.genet.31.1.139>
14. *Prusiner S.B.* Biology and genetics of prions causing neurodegeneration // *Annu. Rev. Genet.* 2013. V. 47. P. 601–623.
<https://doi.org/10.1146/annurev-genet-110711-155524>
15. *Bondarev S.A., Zhouravleva G.A., Belousov M.V., Kaja A.V.* Structure-based view on [PSI⁺] prion properties // *Prion.* 2015. V. 9. P. 190–199.
<https://doi.org/10.1080/19336896.2015.1044186>
16. *Tikhodeyev O.N., Tarasov O.V., Bondarev S.A.* Allelic variants of hereditary prions: the bimodularity principle // *Prion.* 2017. V. 11. P. 4–24.
<https://doi.org/10.1080/19336896.2017.1283463>
17. *Bradley M.E., Edskes H.K., Hong J.Y. et al.* Interactions among prions and prion “strains” in yeast // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. Suppl. 4. P. 16392–16399.
<https://doi.org/10.1073/pnas.152330699>
18. *Wickner R.B., Son M., Edskes H.K.* Prion variants of yeast are numerous, mutable, and segregate on growth, affecting prion pathogenesis, transmission barriers, and sensitivity to anti-prion systems // *Viruses.* 2019. V. 11. pii: E238.
<https://doi.org/10.3390/v11030238>
19. *Tikhodeyev O.N.* The mechanisms of epigenetic inheritance: how diverse are they? // *Biol. Rev.* 2018. V. 93. P. 1987–2005.
<https://doi.org/10.1111/brv.12429>
20. *Галкин А.П., Велижанина М.Е., Сопова Ю.В. и др.* Прионы и неинфекционные амилоиды млекопитающих – сходства и отличия // *Биохимия.* 2018. Т. 83. № 10. С. 1476–1489.
<https://doi.org/10.1134/S0320972518100044>
21. *Weissmann C., Enari M., Klöhn P.-C. et al.* Transmission of prions // *J. Infect. Dis.* 2002. V. 186. Suppl. 2. S. 157–165.
<https://doi.org/10.1086/344575>
22. *Luk K.C., Kehm V., Carroll J. et al.* Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice // *Science.* 2012. V. 338. P. 949–953.
<https://doi.org/10.1126/science.1227157>
23. *Kfoury N., Holmes B.B., Jiang H. et al.* Transcellular propagation of tau aggregation by fibrillar species // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 19440–19451.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.346072>
24. *Grad L.I., Yerbury J.J., Turner B.J. et al.* Intercellular propagated misfolding of wild-type Cu/Zn superoxide dismutase occurs via exosome-dependent and -independent mechanisms // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. P. 3620–3625.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1312245111>
25. *Bu X.L., Xiang Y., Jin W.S. et al.* Blood-derived amyloid β protein induces Alzheimer’s disease pathologies // *Mol. Psychiatry.* 2018. V. 23. P. 1948–1956.
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.204>
26. *Jablonka E., Lamb M.* Evolution in Four Dimensions: Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life. Cambridge: MIT Press, 2005. 480 p.
27. *Jablonka E., Lamb M.J.* The evolution of information in the major transitions // *J. Theor. Biol.* 2006. V. 239. P. 236–246.
<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.08.038>
28. *Nalls A.V., McNulty E., Powers J. et al.* Mother to offspring transmission of chronic wasting disease in reeves’ muntjac deer // *PLoS One.* 2013. V. 8. e71844.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071844>
29. *Selariu A., Powers J.G., Nalls A. et al.* In utero transmission and tissue distribution of chronic wasting disease-associated prions in free-ranging rocky mountain elk // *J. Gen. Virol.* 2015. V. 96. P. 3444–3455.
<https://doi.org/10.1099/jgv.0.000281>

30. Benzer S. Fine structure of a genetic region in bacteriophage // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1955. V. 41. № 6. P. 344–354.
<https://doi.org/10.1073/pnas.41.6.344>
31. Benzer S. The elementary units of heredity // The Chemical Basis of Heredity. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1957. P. 70–93.
32. Zhouravleva G., Frolova L., Le Goff X. et al. Termination of translation in eukaryotes is governed by two interacting polypeptide chain release factors, eRF1 and eRF3 // EMBO J. 1995. V. 14. P. 4065–4072.
<https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1995.tb00078.x>
33. Tuite M.F., Staniforth G.L., Cox B.S. [PSI⁺] turns 50 // Prion. 2015. V. 9. P. 318–332.
<https://doi.org/10.1080/19336896.2015.1111508>
34. Zhou P., Derkatch I.L., Uptain S.M. et al. The yeast non-Mendelian factor [ETA⁺] is a variant of [PSI⁺], a prionlike form of release factor eRF3 // EMBO J. 1999. V. 18. P. 1182–1191.
<https://doi.org/10.1093/emboj/18.5.1182>
35. Kiktev D.A., Inge-Vechtomov S.G., Zhouravleva G.A. Prion-dependent lethality of *sup45* mutants in *Saccharomyces cerevisiae* // Prion. 2007. V. 1. № 2. P. 136–143.
<https://doi.org/10.4161/pri.1.2.4533>
36. Матвеевко А.Г., Земляк О.М., Журавлева Г.А. Идентификация генов *Saccharomyces cerevisiae*, влияющих на синтетическую летальность приона [PSI⁺] с мутациями в гене *SUP45* // Мол. биология. 2013. Т. 47. № 4. С. 609–617.
<https://doi.org/10.7868/S0026898413040113>
37. Ter-Avanesyan M.D., Kushnirov V.V., Dagkesamanskaya A.R. et al. Deletion analysis of the *SUP35* gene of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* reveals two non-overlapping functional regions in the encoded protein // Mol. Microbiol. 1993. V. 7. P. 683–792.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01159.x>
38. Bradley M.E., Liebman S.W. The Sup35 domains required for maintenance of weak, strong or differentiated yeast [PSIC] prions // Mol. Microbiol. 2004. V. 51. P. 1649–1659.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2003.03955.x>
39. Derkatch I.L., Bradley M.E., Zhou P., Liebman S.W. The PNM2 mutation in the prion protein domain of SUP35 has distinct effects on different variants of the [PSIC] prion in yeast // Curr. Genet. 1999. V. 35. P. 59–67.
<https://doi.org/10.1007/s002940050433>
40. King C.Y. Supporting the structural basis of prion strains: induction and identification of [PSI⁺] variants // J. Mol. Biol. 2001. V. 307. P. 1247–1260.
<https://doi.org/10.1006/jmbi.2001.4542>
41. Bondarev S.A., Shepachev V.V., Kajava A.V., Zhouravleva G.A. Effect of charged residues in the N-domain of Sup35 protein on prion [PSIC] stability and propagation // J. Biol. Chem. 2013. V. 288. P. 28503–28513.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.471805>
42. Bondarev S.A., Shirokolobova E.D., Trubitsina N.P., Zhouravleva G.A. Modification of [PSI⁺] prion properties by combining amino acid changes in N-terminal domain of Sup35 protein // Mol. Biol. 2014. V. 48. P. 270–277.
<https://doi.org/10.1134/S0026893314020034>
43. Tanaka M., Chien P., Naber N. et al. Conformational variations in an infectious protein determine prion strain differences // Nature. 2004. P. 428. P. 323–328.
<https://doi.org/10.1038/nature02392>
44. Derkatch I.L., Chernoff Y.O., Kushnirov V.V. et al. Genesis and variability of [PSI⁺] prion factor in *Saccharomyces cerevisiae* // Genetics. 1996. V. 144. P. 1375–1386.
<https://doi.org/10.1093/genetics/144.4.1375>
45. Coustou V., Deleu C., Saupe S.J., Bégueret J. Mutational analysis of the [Het-s] prion analog of *Podospora anserina*: A short N-terminal peptide allows prion propagation // Genetics. 1999. V. 153. P. 1629–1640.
<https://doi.org/10.1093/genetics/153.4.1629>
46. Schlumpberger M., Prusiner S.B., Herskowitz I. Induction of distinct [URE3] yeast prion strains // Mol. Cell. Biol. 2001. V. 21. P. 7035–7046.
<https://doi.org/10.1128/MCB.21.20.7035-7046.2001>
47. Collinge J., Clarke A.R. A general model of prion strains and their pathogenicity // Science. 2007. V. 318. P. 930–936.
<https://doi.org/10.1126/science.1138718>
48. Solfarosi L., Milani M., Mancini N. et al. A closer look at prion strains. Characterization and important implications // Prion. 2013. V. 7. P. 99–108.
<https://doi.org/10.4161/pri.23490>
49. Bartz J.C. Prion strain diversity // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2016. V. 6. a024349.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024349>
50. Wemheuer W.M., Wrede A., Schulz-Schaeffer W.J. Types and strains: Their essential role in understanding protein aggregation in neurodegenerative diseases // Front. Aging Neurosci. 2017. V. 9. # 187.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00187>
51. Büeler H., Aguzzi A., Sailer A. et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie // Cell. 1993. V. 73. P. 1339–1347.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90360-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90360-3)
52. Westaway D., Goodman P.A., Mirenda C.A. et al. Distinct prion proteins in short and long scrapie incubation period mice // Cell. 1987. V. 51. P. 651–662.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90134-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90134-6)
53. Khalili-Shirazi A., Summers L., Linehan J. et al. PrP glycoforms are associated in a strain-specific ratio in native PrP^{Sc} // J. Gen. Virol. 2005. V. 86. P. 2635–2644.
<https://doi.org/10.1099/vir.0.80375-0>
54. Safar J., Wille H., Itri V. et al. Eight prion strains have PrP(Sc) molecules with different conformations // Nat. Med. 1998. V. 4. P. 1157–1165.
<https://doi.org/10.1038/2654>
55. Collinge J., Sidle K.C.L., Meads J. et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of “new variant” CJD // Nature. 1996. V. 383. P. 685–690.
<https://doi.org/10.1038/383685a0>
56. Bessen R.A., Kocisko D.A., Raymond G.J. et al. Non-genetic propagation of strain-specific properties of scrapie prion protein // Nature. 1995. V. 375. P. 698–700.
<https://doi.org/10.1038/375698a0>

57. *Bessen R.A., Marsh R.F.* Biochemical and physical properties of the prion protein from two strains of the transmissible mink encephalopathy agent // *J. Virol.* 1992. V. 66. P. 2096–2101.
<https://doi.org/10.1128/jvi.66.4.2096-2101.1992>
58. *Carroll J.A., Striebel J.F., Rangel A. et al.* Prion strain differences in accumulation of PrP^{Sc} on neurons and glia are associated with similar expression profiles of neuroinflammatory genes: Comparison of three prion strains // *PLoS Pathog.* 2016. V. 12. № 4. e1005551.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005551>
59. *Watts J.C., Condello C., Stohr J. et al.* Serial propagation of distinct strains of A β prions from Alzheimer's disease patients // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014. V. 111. P. 10323–10328.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1408900111>
60. *Bruce M.E.* Scrapie strain variation and mutation // *Br. Med. Bull.* 1993. V. 49. № 4. P. 822–838.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072649>
61. *Kimberlin R., Cole S., Walker C.* Temporary and permanent modifications to a single strain of mouse scrapie on transmission to rats and hamsters // *J. Gen. Virol.* 1987. V. 68. P. 1875–1881.
<https://doi.org/10.1099/0022-1317-68-7-1875>
62. *Bartz J.C., Bessen R.A., McKenzie D. et al.* Adaptation and selection of prion protein strain conformations following interspecies transmission of transmissible mink encephalopathy // *J. Virol.* 2000. V. 74. P. 5542–5547.
<https://doi.org/10.1128/JVI.74.12.5542-5547.2000>
63. *Hastings P.J., Quah S.K., Von Borstel R.C.* Spontaneous mutation by mutagenic repair of spontaneous lesions in DNA // *Nature.* 1976. V. 264. P. 719–722.
<https://doi.org/10.1038/264719a0>
64. *Meyer-Luehmann M., Coomaraswamy J., Bolmont T. et al.* Exogenous induction of cerebral beta amyloidogenesis is governed by agent and host // *Science.* 2006. V. 313. P. 1781–1784.
<https://doi.org/10.1126/science.1131864>
65. *Bateman D.A., Wickner R.B.* The [PSI⁺] prion exists as a dynamic cloud of variants // *PLoS Genet.* 2013. V. 9. e1003257.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006591>
66. *Sabuncu E., Petit S., Le Dur A. et al.* PrP polymorphisms tightly control sheep prion replication in cultured cells // *J. Virology.* 2003. V. 77. P. 2696–2700.
<https://doi.org/10.1128/JVI.77.4.2696-2700.2003>
67. *Aguilar-Calvo P., Espinosa J.C., Pintado B. et al.* Role of the goat K222-PrPc polymorphic variant in prion infection resistance // *J. Virol.* 2014. V. 88. P. 2670–2676.
<https://doi.org/10.1128/JVI.02074-13>
68. *Steele A.D., Lindquist S., Aguzzi A.* The prion protein knockout mouse. A phenotype under challenge // *Prion.* 2007. V. 1. P. 83–93.
<https://doi.org/10.4161/pri.1.2.4346>
69. *Koltzoff N.K.* Physikalisch-chemische Grundlage der Morphologie // *Biologisches Zentralblatt.* 1928. V. 48. S. 345–369.
70. *Mirsky A.E.* Chromosomes and nucleoproteins // *Adv. Enzymol.* 1943. V. 3. P. 1–34.
71. *Avery O.T., MacLeod C.M., McCarty M.* Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types // *J. Exp. Med.* 1944. V. 79. P. 137–158.
72. *Hershey A.D., Chase M.* Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage // *J. Gen. Physiol.* 1952. V. 36. P. 39–56.
73. *Portin P.* The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA // *J. Genet.* 2014. V. 93. P. 293–302.
<https://doi.org/10.1007/s12041-014-0337-4>
74. *Wright S.* Genes as physiological agents: general considerations // *Am. Nat.* 1945. V. 79. P. 289–303.
75. *Lederberg J.* Genetic approaches to somatic cell variation: summary comment // *J. Cell. Physiol.* 1958. V. 52. Suppl. 1. P. 383–402.
76. *Griffith J.S.* Self-replication and scrapie // *Nature.* 1967. V. 215. P. 1043–1044.
77. *Чупаев П.Н.* Гипотеза об эпигенезе // Исследования по математической генетике. Новосибирск: ИЦГ АН СССР, 1975. С. 77–94.
78. *Beisson J.* Preformed cell structure and cell heredity // *Prion.* 2008. V. 2. P. 1–8.
<https://doi.org/10.4161/pri.2.1.5063>
79. *Wilson P.G.* Centriole inheritance // *Prion.* 2008. V. 2. P. 9–16.
<https://doi.org/10.4161/pri.2.1.5064>
80. *Wickner R.B.* [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae* // *Science.* 1994. V. 264. P. 566–569.
<https://doi.org/10.1126/science.7909170>
81. *Strahl B.D., Allis C.D.* The language of covalent histone modifications // *Nature.* 2000. V. 403. P. 41–45.
<https://doi.org/10.1038/47412>
82. *Tchuraev R.N., Stupak I.V., Tropynina T.S., Stupak E.E.* Epigenes: design and construction of new hereditary units // *FEBS Lett.* 2000. V. 486. P. 200–202.
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)02300-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)02300-0)
83. *Chernoff Y.O.* (ed.) Protein-Based Inheritance. Austin, Texas: Landes Bioscience, 2007. 154 p.
84. *Telling G.C., Parchi P., DeArmond S.J. et al.* Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity // *Science.* 1996. V. 274. P. 2079–2082.
<https://doi.org/10.1126/science.274.5295.2079>
85. *Morales R., Abid K., Soto C.* The prion strain phenomenon: Molecular basis and unprecedented features // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. V. 1772. P. 681–691.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.12.006>
86. *Wickner R.B., Kelly A.C.* Prions are affected by evolution at two levels // *Cell. Mol. Life. Sci.* 2016. V. 73. P. 1131–1144.
<https://doi.org/10.1007/s00018-015-2109-6>
87. *Tikhodeyev O.N.* Heredity determined by the environment: Lamarckian ideas in modern molecular biology // *Sci. Total Environ.* 2020. V. 710. #135521.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135521>
88. *Wickner R.B., Edskes H.K., Roberts B.T. et al.* Prions: proteins as genes and infectious entities // *Genes Dev.* 2004. V. 18. P. 470–485.
<https://doi.org/10.1101/gad.1177104>
89. *Wickner R.B., Shewmaker F., Edskes H. et al.* Prion amyloid structure explains templating: how proteins can be

- genes // FEMS Yeast Res. 2010. V. 10. P. 980–991.
<https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2010.00666.x>
90. Tuite M.F. Yeast prions: Paramutation at the protein level? // Semin. Cell. Dev. Biol. 2015. V. 44. P. 51–61.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.08.016>
91. Brown D., Brink R. Paramutagenic action of paramutant R-r and R-g alleles in maize // Genetics. 1960. V. 45. P. 1313–1316.
92. Hollick J.B. Paramutation and related phenomena in diverse species // Nature Rev. Genet. 2016. V. 18. P. 5–23.
<https://doi.org/10.1038/nrg.2016.115>
93. Conklin E.G. The mechanism of heredity // Science. 1908. V. 27. № 681. P. 89–99. New Series.
94. Correns C. Über nichtmendelnde Vererbung // Zeitschrift für Induktive Abstammungs- und Vererbungslehre. 1928. Bd. 1. S. 131–168. Supplementband.
95. Kakutani T., Munakata K., Richards E.J., Hirochika H. Meiotically and mitotically stable inheritance of DNA hypomethylation induced by *ddm1* mutation of *Arabidopsis thaliana* // Genetics. 1999. V. 151. P. 831–838.
<https://doi.org/10.1093/genetics/151.2.831>
96. Mittelsten Scheid O., Afsar K., Paszkowski J. Formation of stable epialleles and their paramutation-like interaction in tetraploid *Arabidopsis thaliana* // Nat. Genet. 2003. V. 34. P. 450–454.
<https://doi.org/10.1038/ng1210>
97. Nizhnikov A.A., Ryzhova T.A., Volkov K.V. et al. Interaction of prions causes heritable traits in *Saccharomyces cerevisiae* // PLoS Genet. 2016. V. 12. № 12. e1006504.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006504>

Prions as Non-Canonical Hereditary Factors

O. N. Tikhodeyev*, **

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: tikhodeyev@mail.ru

**e-mail: o.tihodeev@spbu.ru

The present review concerns the diversity of prions (proteinaceous infectious particles) and the mechanisms of their reproduction. Various strains of the same prion are considered. We demonstrate that any prion strain regardless its molecular organization and species identity, under passaging on the isogenic homozygous background, is per se a virus-like hereditary factor. Its features depend on (i) the amino acid sequence of the prion protein that is encoded by the nucleotide sequence of the corresponding gene, and (ii) the state of the prion protein. Alteration of any of these two parameters, if stable and non-lethal, leads to a novel strain of the prion. Thus, contrast to canonical hereditary factors, prion strains are of more complex (bimodular) molecular nature. The bimodular principle is also very useful for describing any prion⁻ states. Inclusion of prions in the general system of hereditary factors is considered.

Keywords: protein-based inheritance, prions, prion strains, bimodular hereditary factors.